UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950-1951 N° 73

SUR UNE DEVIATION CONGENITALE DU METABOLISME DES ACIDES AMINES CHEZ L'ENFANT :

CYSTINURIE, CYSTINOSE, LITHIASE CYSTINIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 29 Juin 1951

par

Pierre DESPIAU

Externe des Hôpitaux,
Diplômé de Puériculture post natale
Diplômé d'Hygiène,
Diplômé de Médecine du Travail,

né le 5 Mars 1925, à Lourdes (Hautes-Pyrénées)

Jury { MM. FONTAN, professeur, Président.
LOUBAT, professeur
SARIC, agrégé
VERGER, agrégé } Juges

— TARBES —
IMPRIMERIE DE BIGORRE
72, rue Maréchal-Foch, 72
— 1951 —

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950-1951 N° 73

SUR UNE DEVIATION CONGENITALE DU METABOLISME DES ACIDES AMINES CHEZ L'ENFANT :

CYSTINURIE, CYSTINOSE, LITHIASE CYSTINIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 29 Juin 1951

par

Pierre DESPIAU

Externe des Hôpitaux,
Diplômé de Puériculture post natale
Diplômé d'Hygiène,
Diplômé de Médecine du Travail,

né le 5 Mars 1925, à Lourdes (Hautes-Pyrénées)

Jury { MM. FONTAN, professeur, Président.
LOUBAT, professeur
SARIC, agrégé
VERGER, agrégé } Juges

— TARBES —
IMPRIMERIE DE BIGORRE
72, rue Maréchal-Foch, 72
— 1951 —

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen Honoraire : M. DUPERIE.
Doyen : M. PORTMANN. — Assesseur : M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES :
MM. A. MANDOUL, PEIGES, GUYOT, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	DUPERIE	Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Clinique médicale	CREYX	Médecine expérimentale	AUBERTIN
Clinique chirurgicale	PAPIN	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale	MASSE	Clin. chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT
Clinique d'accouchements	RIVIERE	Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Clinique gynocologique	MAGENDIE	Clin. de maladies infectieuses	N...
Anatomie pathol. et micr. cli.	DE GRAILLY	Physique méd. et pharmaceut	PIFFAULT
Anatomie	VILLEMIN	Méd. col. et cli. mal. exotiques	BONNIN
Anatomie génér. et histologie.	MAYER	Cli. mal. cutanées et syphilit.	JOULIA
Hyg. et cli. de la tuberculose.	PIECHAUD	Clin. des mal. des voies urin.	DARGET
Méd. légale et méd. du travail	DERVILLEE	Clin. mal. nerveus. et mental.	DELMASMARSALET
Electroradiol. et cli. d'él. méd.	REBOUL	Clin. d'cto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Chimie	CHELLE	Toxicologie et hyg. appliquée	CASTAGNOU
Matière médicale	GOLSE	Clin. odonto-stomatologique	DUBECQ
Pharmacie	VITTE	Botanique et cryptogamie	GIRARD
Physiologie	FABRE	Thérapeutique.	BROUSTET
Cli. méd. des mal. des enfants	FONTAN		

PROFESSEURS SANS CHAIRE :
MM. PERRENS (Maladie mentales), DUFOUR (Anatomie), MESNARD (Pharmacie).
M. BLANQUET (Physique pharmaceutique)

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES :

	MM.		MM.
Parasitologie	FAUTRIZEL	Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE
Physiologie	Me ROUGIER	Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER
Bactériologie	MOUSTARDIER	Pharmacie (3e Section)	CAZAUX

AGREGES EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Médecine générale	SARIC	Ophtalmologie.	BESSIERE
Médecine générale	DUBARRY	Oto-rhino-laringologie	DESPONS
Médecine générale	TRAISSAC	Dermatologie et syphiligraph.	LE COULANT
Médecine générale	BERGOUIGNAN	Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine générale	LENG-LEVY	Méd légale et méd. du travail	L'EPEE
Chirurgie générale.	POUYANNE	Electro-radiologie	LACHAPELLE
Chirurgie générale.	LAUMONIER	Odonto-stomatologie.	MARAUNAUD
Chirurgie générale.	MAHON	Urologie	LANGE
Obstétrique	CHASTRUSS		
Obstétrique	CHAVANNAZ		

COURS COMPLEMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	DUFOUR	Pharmacie galénique	MESNARD
Accouchements	CHASTRUSSE	Organograph. et physiol. veg.	TEMPERE
Puériculture.	VERGER	Chimie biologique	NEUZIL
Légilation pharmaceutique	POPLAWSKI	Pathologie chirurgicale	LAUMONNIER
Légilation pharmaceutique	COUSTOUS	Pathologie chirurgicale	VILLAR
Anatomie	R. GAUD	Zoologie pharmaceutique.	BAILENGER
Chimie minérale	BABIN	Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX
Cryptogamie	LAUBIE		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentée doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA GRAND-MERE, In Memoriam

A MA MARRAINE, In Memoriam

A MON PERE. A MA MERE
Sincère témoignage de ma proofonde reconnaissance.

A MA FEMME

A MON FRERE, A MA SŒUR

A MON PARRAIN, A MA TANTE

A MES BEAUX-PARENTS

MEIS ET AMICIS

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX

A NOS JUGES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE P. VERGER
Médecin des Hôpitaux
Qu'il veuille agréer ici nos sincères remerciements.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. FONTAN

Professeur de Clinique Médicale Infantile,

Médecin des Hôpitaux,

Officier de l'Instruction Publique.

Témoignage de notre respectueuse reconnaissance,

SUR UNE DEVIATION CONGENITALE DU METABOLISME DES ACIDES AMINES CHEZ L'ENFANT

Cystinurie, Cystinose, Lithiase Cystinique

AVANT-PROPOS

Si nous parcourons la littérature, nous voyons que la cystinurie occupe une petite place et que les calculs de cystine appartiennent aux formes les plus rares des calculs urinaires.

Il s'agit, toutefois, d'une fréquence relative, mais, faute de symptômes et aussi d'examen attentif, la cystinurie et la lithiase cystinique passent souvent inaperçues, ou alors donnent l'impression de lithiase banale.

La fréquence de l'association de calcul et de cystine dans les urines d'une part, la récidive et la bilatéralité de l'affection. ainsi que son allure congénitale et surtout héréditaire, d'autre part, donnent à cette question un gros intérêt.

Cet intérêt s'accroît du fait des rapports de la cystinose ou syndrome de Lignac (maladie plus générale caractérisée par l'accumulation de cristaux de cystine dans le tissu réticulo-endothélial) avec la cystinurie.

Certains, tels Fanconi et ses élèves, parmi lesquels Monsieur Freudenberg, relient en effet le syndrome de diabète rénal avec rachitisme hypophosphatémique à une forme anatomo-clinique de la cystinose : celle-ci crée une acidose métabolique, encombre le tissu réticulo-endothélial et lèse le rein. Contre cette conception si séduisante s'élève l'école de Monsieur Debré (mémoire sur le syndrome de diabète rénal) : au lieu de voir la cystinose causale, il considère le problème sous l'angle de la cystinose secondaire au trouble fonctionnel du rein, responsable du diabète rénal. Toutefois, il « estime prématuré de conclure et trace la voie de nos recherches ».

C'est pourquoi, à propos de deux observations de cystinurie relevées chez le jeune enfant, dans le Service de Clinique Infantile du Professeur Fontan, nous avons suivi le plan de travail préconisé par Monsieur Debré.

Le plan de notre étude sera le suivant :

Chapitre I. — La Cystine.

Chapitre II. — Cystinurie et Lithiase cystinique.

Chapitre III. — Cystinose.

Chapitre IV. — Physio-Pathologie.

Chapitre V. — Traitement.

Chapitre VI. — Observations.

Chapitre VII. — Conclusions.

CHAPITRE I

LA CYSTINE

1° *Nature :*

La cystine est un acide aminé soufré naturel, représentant la forme oxydée disulfure de la Cystéine.

$$\begin{array}{lcl} CH2 & — S — S — & CH2 \\ CH\text{-}NH2 & & NH2\text{-}CH \\ COOH & & COOH \end{array}$$

Elle constitue avec la méthionine le principal support protidique du soufre dont la quantité a été évaluée à 25 %.

Elle rentre dans la catégorie des acides aminés essentiels, et, en l'absence de méthionine, elle est indispensable à l'existnce même et à la croissance du sujet jeune. Son apport alimentaire est nécessaire.

2° *Propriétés physiques :*

Substance solide blanche, inodore, insipide, cristallisant en tablettes hexagonales. Elle est lévogyre. Ward démontre, en 1923, que la Cystine est le seul acide aminé qui absorbe les rayons ultra-violets à un haut degré. Il suppose qu'elle a une grande importance physiologique dans la préservation du corps contre une exposition prolongée au soleil.

3° *Propriétés chimiques :*

C'est une substance presque insoluble dans l'eau et dans l'alcool.

La solubilité de la Cystine est plus grande dans l'urine que dans l'eau. Blix a démontré que deux facteurs étaient importants pour augmenter cette solubilité dans l'urine :

— d'une part, la présence de sels inorganiques variés ;

— d'autre part, l'action de certains colloïdes urinaires qui préviennent ou retardent la cristallisation de la Cystine.

Parmi les sels inorganiques, l'effet du chlorure de calcium était plus marqué. La solubilité de la Cystine dans une solution de CA CI2 à 0,25 0,50, et 1 % à une température de 16°, 18° était respectivement de 59, 67, 151 % plus grande que dans l'eau.

Elle est par contre très soluble dans les alcalins.

R. A. Gortner et W. Sinclair ont fait bouillir de la Cystine avec des solutions d'alcalins variés, pendant des durées de temps variables.

Ils ont conclu que :

— la Cystine bouillie avec une solution à 1 % de carbonate de soude, montre une molécule très décomposée, l'étendue de la décomposition augmentant avec le temps et atteignant 50 % dans les 24 heures ;

— par oxydation, elle est transformée en deux molécules d'acide cystinique.

Chauffée, elle brunit et finalement brûle en donnant une odeur âcre, piquante, alliacée. La flamme est bleue.

4° *Propriétés biologiques :*

La Cystine est un produit essentiel à la nutrition et à la croissance. Osborn et Mendel l'ont mis en évidence.

Ils nourrirent des rats avec une fève marine crue, privée de Cystine. Il s'ensuivit une mauvaise nutrition, et ces animaux perdirent rapidement une partie de leur poids.

G. Cox, C. Smythe et C. Fishback ont montré que la Cystine avait une action pathogène sur le rein. A des jeunes rats pesant 60 grammes ils ont donné un régime renfermant 3 à 9 % de Cystine libre. Ces jeunes rats présentèrent par suite une néphrite aiguë.

Lignac constate la même ressemblance entre les lésions trouvées dans les reins de souris blanches, après injection intra-musculaire de Cystine et les lésions trouvées dans les reins de trois enfants atteints de Cystinurie. Chez six souris, il y a une néphrite et chez la septième, une pyélo-néphrite avec tendance à formation de calculs.

Cox et Hudson, à la suite d'essais sur la nourriture d'animaux, prétendent que la sensibilisation des jeunes rats à la Cystine est probablement héréditaire et que la néphrite cystineuse peut être prévenue chez tous les jeunes rats par l'adjonction dans le régime d'une levure concentrée de vitamine B d'Osborne et Wakeman.

Métabolisme normal :

Selon Brand, la Cystine paraît dériver essentiellement de la methionine du régime. La methionine administrée est détruite dans le foie suivant une double voie. Elle peut être convertie en taurine, puis, par adjonction d'acide cholique, elle donne naissance à l'acide taurocholique qui est excrété par la bile. Ou bien elle est transformée en homocystéine, puis en cystéine, puis en sulfates qui sont éliminés dans l'urine. Selon le schéma suivant :

Methionine — Homocystéine — Cystéine — Sulfates

Réaction 1 Réaction 2 Réaction 3

5° *Situation de la Cystine :*

La Cystine se trouve en petite quantité dans l'urine : on en trouve chez l'homme 0 gr. 20 à 0 gr. 28 par litre.

Elle se trouve dans la Kératine et les substances à base de Kératine comme les cheveux, les ongles, les écailles.

Elle se trouve dans les protides de beaucoup de nos aliments tels les œufs, la viande, les noix, les fèves, le pain de blé. Par contre, le fromage, la gélatine, les graisses, les pois et les lentilles en renferment beaucoup moins. Le poisson en renferme beaucoup moins que la viande.

Hunter et Eagle soutiennent qu'on ne doit pas nier la présence de Cystine dans les tissus normaux sains bien que la quantité soit minime.

6° *Dosage de la Cystine:*

Pour porter le diagnostic de Cystinurie (sachant qu'il existe toujours une faible quantité de Cystine dans l'urine), il importe de trouver au moins 0 gr. 50 à 1 gr. par 24 heures.

Il existe deux moyens différents de déceler la Cystine dans les urines.

En premier lieu, la Cystine est cristallisée dans les sédiments urinaires :

— elle se présente sous la forme de tablettes hexagonales visibles au microscope.

— on peut déceler la nature chimique de ces cristaux.

Soit, par la *réaction d'hydrolyse :*

On fait bouillir l'urine en présence de soude et d'acétate de plomb. Il se produit une hydrolyse avec précipitation de sulfure de plomb de couleur noire (éliminer au préalable l'albumine s'il y a albuminurie).

Soit en la précipitant avec des sels minéraux, selon la méthode de Dénigès.

En second lieu : Il existe deux procédés récents spécifiques de la fonction sulfhydrile - SH.

Réaction de Brand. — A 3, à 5 cc d'urine, on ajoute 2 cc de NaCN à 5 %. On attend 5 à 10 minutes, puis on ajoute quelques gouttes de la solution de nitro prussiate de soude ; les urines normales donnent seulement une faible couleur, tandis que les urines cystiniques donnent une couleur rouge magenta.

Réaction de Sullivan. — Dans un premier temps, à 5 cc d'urine cystinique on ajoute 2 cc de solution de NaCN à 5 % et on attend 10 minutes.

Dans un deuxième temps ,on ajoute Icc de la solution 1-2 naphto-quinone-4-sodium sulfonate à 5 %, on mélange et on ajoute immédiatement 10 cc de SO4Na2 à 10 % dans 0,5 de NaCH, on mélange en renversant, puis on attend 30 minutes à 1 heure, bien bouché et de préférence au noir.

Dans un troisième temps, on ajoute 1 cc de SO4NaH à 2 % dans 0,5 de NaCN, on mélange, puis on dilue et on lit.

Cette réaction permet un dosage colorimétrique à l'aide d'un étalon.

On propose une nouvelle réaction qui consiste à transformer la Cystine, forme oxydée disulfure de la Cystéine en sa forme réduite thiol (cette dernière réaction n'a pas été expérimentée).

CHAPITRE II

CYSTINURIE ET LITHIASE CYSTINIQUE

1° *Etiologie.*

La cystine peut donc par un mécanisme physio-pathologique que nous étudierons plus loin, apparaître en plus grande quantité dans l'urine, et créer ce nouvel état qu'est la cystinurie.

La cause déterminante est un trouble du métabolisme, « erreur congénitale du métabolisme de Garrod », qui est liée à un trouble enzymatique mal élucidé. Il s'agit d'après M. Terroine, d'un trouble d'oxydo-réduction qui se situe au niveau de la réaction 3 du schéma vu plus haut.

Au lieu de Cystéine ———— Sulfates, on a

Cystéine ———— Cystine.

Mais il existe des causes favorisantes individuelles qui tiennent au sexe, à l'âge, à des malformations locales et à la consanguinité.

Sexe : L'affection se rencontre beaucoup plus fréquemment chez le garçon. Krishner, dans sa statistique, cite 65 hommes et 27 femmes. D'après ces chiffres, la proportion serait de 70 %. Dans nos deux cas, nous trouvons une fille et un garçon.

Age : Krishner, dans sa statistique, rapporte un tableau où l'on trouve une proportion de 48 % de cas de Cystinurie décelés de 1 à 20 ans. On peut dire qu'il s'agit d'une affection de l'enfant et de l'adolescent. Si la Cystinurie a été découverte plus tardivement c'est qu'elle a donné lieu à des accidents lithiasiques à l'âge adulte.

Malformations locales : Elles favorisent la stase et l'infection et constituent, de ce fait, un facteur propre à la naissance du calcul. C'est le cas d'une petite hydronephrose, tou-

tefois il est impossible d'affirmer son antériorité par rapport à la précipitation cystinique.

Consanguinité : La consanguinité des parents favorise l'éclosion de la maladie attribuée à une malformation génétique récessive. Nos deux cas rapportés ne relevaient pas de ce facteur.

Hérédité de la Cystinurie

De nos jours, le plus grand nombre des auteurs considère cette affection comme une maladie congénitale et la majorité attire l'attention sur son allure héréditaire.

Une des caractéristiques de la Cystinurie est sa tendance, en effet, à se perpétuer dans les familles et, depuis sa découverte par Wollaston, nombreux sont ceux qui ont insisté sur ce fait.

Un cas de Cystinurie familiale souvent cité est celui d'Abderhalden.

A l'autopsie d'un petit garçon de vingt et un mois, il trouva tous les organes infiltrés de nombreux points blancs. Une section de la rate montra que les petits dépôts étaient de la Cystine. Deux autres enfants de la famille, morts dans les mêmes conditions, une fille de neuf mois et un garçon de dix-sept mois présentèrent la même affection. Deux garçons sont encore vivants et ont de la Cystinurie. Les urines du père en contiennent, mais non celles de la mère.

Kretshner cite à ce sujet deux observations que nous avons cru intéressant de rapporter. Il précise qu'on n'a pas pu recueillir l'urine du père. Celle de la mère fut négative. On découvrit des cristaux de Cystine dans l'urine des sœurs, mais non dans celle du dernier garçon. Donc, sur six membres de la famille, deux avaient des calculs, deux avaient des cristaux et un était normal.

Thin cite l'observation de jumeaux homozygotes, tous les deux affectés de Lithiase cystinique.

Dans notre premier cas, le père et la mère n'avaient pas de Cystinurie, pas plus d'ailleurs que la grand-mère maternelle.

Dans notre deuxième cas, nous n'avons découvert de Cystinurie chez aucun membre de la famille : père, mère et deux autres enfants. La grand-mère maternelle était décédée diabétique. Par contre, nous avons décelé une précipitation cristalline plus générale chez une sœur.

Il semble donc bien que l'aspect héréditaire de l'affection, s'impose à l'observateur attentif et dès lors on peut voir toute l'importance que prend la question envisagée sous cet angle, et le problème familial qu'elle crée pour le clinicien lorsqu'il se trouve en présence d'un cas de cystinurie. Toutefois, cette hérédité paraît avoir un caractère recessif.

II. — *Formation des calculs.*

Si certains individus présentent de la Cystine dans l'urine pendant plusieurs années, et même toute leur vie, (c'est la raison pour laquelle il y a beaucoup de cystinuriques méconnus) d'autres, par contre, font des calculs et certains même des récidives nombreuses.

Kolicher estime qu'on ne peut pas faire intervenir dans le cas de la Cystine, la théorie de l'agglomération de la substance sur une charpente et pense qu'il peut être dû à un changement brusque dans la concentration de l'urine.

Walker soutient la nécessité d'une substance cément dérivé du fibrinogène ou de la fibrine. Cette formation toutefois est inconnue. On pense qu'elle serait provoquée par une réaction inflammatoire due aux cristaux eux-mêmes ou à des bactéries passant à travers le rein, en grand nombre.

On a beaucoup parlé de la stase urinaire et du rôle de l'infection. C'est l'opinion de Thomas qui trouve une obstruction uretéro-pelvienne, à l'opération. De même ,la malade de Thévenot eut, en 1930, une poussée d'infection urinaire à colibacilles. Mais ne pourrait-on pas supposer que le calcul ait été à l'origine de l'infection et de la stase.

D'autres auteurs attribuent un rôle à une infection urinaire latente due au Protéus Ammoniae. Hager a isolé le Protéus Ammoniae dans cinq cas de lithiase cystinique vésicale.

Harris et Brand pensent que l'instabilité de la cystine et

son insolubilité sont un facteur important dans la formation du calcul.

Aspect du calcul.

Le calcul de cystine a une forme arrondie ou ovoïde, lisse quelquefois grenue. Il est de couleur jaunâtre et de consistance molle, très friable. Celui de notre premier cas, constitué par de la cystine pure, ressemble à de la cire, mais il n'est pas friable. Celui de notre deuxième cas était brun jaunâtre et non friable.

Siège des calculs.

D'après les observations que nous avons parcourues, nous avons constaté qu'il se trouvait indifféremment dans les reins, l'uretère et la vessie. Toutefois, la vessie est le lieu de prédilection du calcul.

Dans notre premier cas, il siégeait dans le rein et le bassinet.

Dans notre deuxième cas, il siégeait dans la vessie.

Nombre, volume et poids :

Très souvent, les calculs sont multiples et bilatéraux surtout. Leur volume varie de la grosseur d'une lentille à celle d'une noisette. Dans notre premier cas, nous avions quatre calculs bilatéraux de la grosseur chacun d'une noisette.

Dans notre deuxième cas, on a trouvé un calcul vésical pesant cinquante grammes.

III. — *Symptomatologie.*

La Cystinurie n'étant caractérisée que par la présence de cystine dissoute dans les urines, il n'y aura donc aucun signe capable de la mettre en évidence. Parfois, cependant, l'urine dégage une odeur nauséabonde due à la libération d'H2S par décomposition bactérienne de la Cystine. Mais, très souvent, l'urine reste claire et ne présente pas d'odeur.

Si l'affection vient à se compliquer de lithiase, nous aurons alors les symptomes normaux de la lithiase urinaire.

Cependant, comme les calculs peuvent occuper des positions différentes, nous aurons les symptomes de lithiase rénale, urétérale et vésicale.

Pour mémoire, nous les rappellerons rapidement ici, puisqu'ils ne présentent pas un intérêt d'un caractère spécial.

Lithiase rénale et urétérale. — Elle se traduit par une douleur, variable en intensité, prédominant dans la région rénale et irradiant dans le membre inférieur. Souvent l'hématurie peut être le seul signe ; elle est favorisée par des mouvements violents. A côté de ces signes cardinaux, il existe des troubles de la miction : pollakiurie, dysurie, ténesme.

Notre premier malade présentait une anurie excrétoire.

Un cathétérisme urétéral, afin d'établir le pouvoir de chaque rein, et une cystoscopie pour préciser le siège du calcul seront pratiquées.

Lithiase vésicale. — L'hématurie est le symptôme signal ; elle est favorisée par l'effort. Souvent, le malade se plaint bien avant d'une sensation pénible de lourdeur au périnée. On note enfin, de la pollakiurie, de la rétension ou de l'incontinence d'urine.

Notre deuxième malade présentait des signes de cystite depuis 2 ans.

Une cystoscopie permettra de voir le calcul et d'apprécier sa forme et sa couleur.

IV. — *Diagnostic.*

Il repose sur l'identification de la Cystine dans l'urine.

Le plus souvent, il se fait grâce à la présence de cristaux de cystine dans le sédiment. Il s'agit de tablettes hexagonales, plaques à six faces, de taille variable, avec trois paires de faces parallèles. L'addition d'ammoniaque dissout ces cristaux qui se reforment par évaporation ou par addition d'acide acétique.

Dans le cas où s'ajoute l'existence de symptômes urinaires ou une image radiographique de calculs, la lithiase cystinique doit être établie.

Une question importante se pose au sujet du diagnostic radiographique de cette lithiase.

Certains prétendent qu'ils sont invisibles ; d'autres prétendent qu'ils n'ont obtenu que des images positives très nettes.

Rafin déclare que théoriquement la Cystine, à cause de son poids atomique, ne doit pas arrêter les rayons X. Si les calculs de Cystine sont visibles, c'est que jusqu'à présent le type idéal de calcul de Cystine chimiquement pur n'a pas encore été trouvé. C'est également l'avis de Young, Lozano et Pastor qui rangent les calculs de Cystine à côté de ceux de xanthine et d'acide urique.

Mais, comme le fait remarquer Arcelin, « l'opacité d'un calcul est déterminé par l'épaisseur et la structure aussi bien que par la composition ». Avec Beclère il pense qu'il donne une ombre à la radiographie. Ceci est l'avis de beaucoup d'autres.

Dans notre premier cas, les quatre calculs bilatéraux étaient composés de Cystine pure et furent décelés par les rayons X.

Dans le deuxième cas, le calcul vésical, composé de Cystine pure présentait une légère pellicule de calcaire.

Beyer est très affirmatif : « Nos essais sont démonstratifs, les calculs de Cystine ont une opacité égale à celle des calculs oxaliques ».

Il apparaît donc, malgré ces avis contraires, que la radiographie donne dans beaucoup de cas, même s'il s'agit de Cystine pure, des résultats positifs.

Cependant, le diagnostic ne pourra être effectivement fait la plupart du temps, qu'après l'extraction du calcul et son analyse chimique.

V. — *Pronostic.*

Il est bon du point de vue vital, mais il n'y a jamais de guérison.

Dans le cas de cystinurie simple, nous constatons que, sous l'influence d'un traitement bien mené et constamment

appliqué, elle disparaît .Mais si on arrête ce traitement, elle se reproduit sur le champ et expose à l'apparition de calculs.

Dans le cas de lithiase cystinique, le pronostic demeure celui de toute lithiase. Il reste subordonné à une intervention précoce qui mettra le malade à l'abri des complications de l'infection, en même temps qu'un traitement médical sera mis en pratique. Cette intervention sera conservatrice, car il ne faut pas oublier le risque de récidives.

CHAPITRE III

LA CYSTINOSE OU MALADIE DE LIGNAC

1. — *Définition.*

La Cystinose est caractérisée par les dépôts de Cystine dans les différents organes et tissus, ainsi que nous le verrons plus loin. Il s'agit d'une forme particulière de maladie de Cystine qui se présente chez le nourrisson et les jeunes enfants, alors que la cystinurie apparaît chez des enfants plus vieux et des adultes.

Les deux maladies, Cystinose et Cystinurie peuvent cependant s'associer, mais cela est rare ; nous trouvons trois cas dans la littérature, le troisième cas de Lignac, le cas de Russel et Barrié, et le cas découvert par Lamotte-Barillon.

En général, il est remarquable que les deux maladies n'apparaissent pas en même temps, bien qu'elles soient liées par un phénomène commun. La cystinurie dans la cystinose est temporaire et irrégulière. Elle n'est jamais un signe apparent de la maladie.

Hérédité. — Les deux formes de maladie sont héréditaires et familiales. Dans un grand nombre de cas de cystinose on a établi que les frères et sœurs et grands-parents avaient été affectés de cystinurie.

Hanhardt établit que la cystinose est transmise selon un mode récessif, tout comme la cystinurie.

Abderhalden rapporte que la maladie a augmenté en sévérité à travers les générations jusqu'à ce qu'elle aboutisse à la cystinose chez le jeune enfant. Le père avait une cystinurie asymptomatique ; ce cas montre le rôle de l'âge dans la forme de la maladie.

Il importe de chercher la cystinose dans les familles de cystinuriques. (Observation II).

II. — *Etiologie.*

La cause déterminante de ces deux formes de maladie (cystinurie ou cystinose) provient du même désordre dans l'anabolisme (scission) des acides aminés soufrés.

L'âge est aussi un facteur déterminant de la forme de la maladie. La cystinose apparaît de bonne heure chez le nourrisson, tandis que la cystinurie est un désordre plus tardif (grands enfants et adultes). Expérimentalement, Coks a prouvé que les lésions rénales se voient plus facilement chez les jeunes rats nourris de cystine que chez les animaux plus vieux; par ailleurs, les animaux en période de croissance, placés à pareil régime ont grandi et ont toléré les lésions rénales. Bref avec la maturité, l'organisme est capable de vaincre le dommage.

III. — *Symptômes.*

Période de début. — Elle apparaît vers la fin de la première ou de la deuxième anée. Elle se caractérise par une soif intense avec polyurie : l'enfant boit fréquemment et avec tant d'excès qu'il en vomit. Il présente de l'anorexie pour les aliments solides, et arrive à avoir de l'anorexie chronique. Concurremment, il a de la constipation, parfois des alternatives de diarrhée et de constipation. Il est possible qu'il ait des variations de température en raison du désordre du métabolisme de l'eau et des infections surajoutées.

Dans le cas d'infection aigüe, ce désordre du métabolisme de l'eau conduit à la déshydratation et à la mort rapide.

Période d'état. — La dystrophie est habituelle dans la cystinose : l'arrêt de croissance est constant, et on peut trouver du nanisme. Evidemment, plus longue est la durée de la maladie, plus marqués sont les arrêts de croissance. Aussi chez les enfants qui meurent d'insuffisance rénale dans la deuxième, troisième et quatrième année de leur vie, l'arrêt de croissance est moins apparent que chez les enfants plus vieux. Ce rachitisme qui affecte ces enfants réagit mal à la vitamine D à l'huile de foie de morue et aux ultra-violets.

Le trouble de fonctions rénales : l'analyse d'urines révèle :

— du point de vue cyto-bactériologique, des leucocytes, quelques hématies et des cylindres hyalins ou granuleux, mais on n'a jamais rapporté des cylindres avec des hexagones de Cystine.

— Du point de vue chimique, l'albuminurie est généralement présente. Mais une analyse fut la source de beaucoup de confusions : la découverte d'une réaction positive à la liqueur de Fehling. On a interprêté ce résultat comme un diabète rénal. Mais la présence de ces corps réducteurs n'était pas acocmpagnée d'hyperglycémie, tout au plus de glycoabilité. De plus, ces corps réducteurs présentaient un sucre différent dans chaque cas :

Le premier cas de Lignac est une lactosurie qui se voit fréquemment en période de déshydratation. Dans le cas de Van Creveld, il s'agissait de glucose. Hottinger propose une explication logique : la cystéine possède un pouvoir réducteur et il est concevable que le produit que l'on imagine être du glucose soit de la cystéine.

Bref, la symptomatologie de la cystinose ressemble beaucoup au syndrome de Toni-Fanconi, que Debré qualifie de nanisme rénal glycosurique hypophosphatémique. Beumer et Hottinger soutiennent cette opinion. Néanmoins, en dépit de la plus grande suspicion, on ne peut diagnostiquer la cystinose avec assurance que dans le cas où la cystine aura été trouvée dans les urines spontanément, ou encore, après une diète avec un régime riche en cystéine ou méthionine. C'est ainsi que Pache, Van Creveld furent capables de diagnostiquer la maladie in vivo.

Examen de Laboratoire :

Le sang. — Dans les cas jeunes de maladie, il y a rachitisme et, de ce fait, le seuil de phosphore inorganique est abaissé. Il remonte au stade d'insuffisance rénal terminal.

La formule sanguine n'est pas modifiée ; parfois il existe un taux d'eosinophile augmenté.

Histopathologie.

La moelle. — Esser fut le premier à attirer l'attention sur un critère de diagnostic in vivo, la ponction de moelle ; les hexagones de cystine sont localisés dans les cellules réticulaires ; parfois, on trouve des cristaux libres dus aux celles désintégrées. En plus, des formations hexagonales, on peut trouver des formes rectangulaires appelées prismes par Roulet. Les dépôts de Cystine sont cristallins et biréfringeants (un auteur a émis l'opinion qu'il pouvait exister dans les tissus une forme non réfringeante et non cristalline de cystine).

Le foie. — Les dépôts de cystine sont localisés dans les cellules de Kupffer ; dès lors, il n'y a pas de troubles dans la fonction hépatique.

La rate. — Elle contient elle aussi des dépôts de cystine ; celle-ci respecte les cellules endothéliales des sinus spléniques ainsi que les follicules lymphatiques. Elle est localisée dans des cellules de 30 à 40 u ou m, comparables aux cellules écumantes de la Lipoïdose.

Les os. — Dans les stades jeunes de cystinose, on trouve un rachitisme épiphysaire qui semble répondre à la vitamine D, bien que des rechutes puissent se produire. A mesure que la maladie progresse, le rachitisme répond de moins en moins à la vitamine D. Le plus souvent, il y a de grosses difformités en parenthèse, bien que parfois elles soient absentes.

Les yeux. — Hottinger et Burke furent les premiers à décrire un changement dans les milieux transparents de l'œil. A l'examen à la lampe à fente, la cornée, qui paraissait nette à l'œil nu, apparut toute tachetée de petits points brillants et angulaires de grandeur variable et de couleur jaunâtre. La cystine était présente dans un petit prélèvement de conjonctive.

Les reins. — Leur rôle est important mais mal élucidé. Ainsi, dans un cas d'Hottinger, les reins étaient peu intéressés, dans d'autres cas, les changements ont consisté en une cicatrice pyelonéphrétique isolée. Ces résultats vont contre la conception qu'il peut y avoir de sérieux dommages rénaux

avant que la cystine se dépose dans les tissus. Les autres cas dans lesquels la mort est survenue prématurément (Lignac 1, 2, Fanconi, 2, et Wasser) présentent une image de néphrite Wasser parle de glomérulo-néphrite : son patient présentait des altérations des tubes contournés, et aussi, les vaisseaux médians de glomérule élargis et enflés ; la membrane glomérulaire était rarement adhérente à la capsule.

Dans les derniers stades de la maladie, la sclérose et l'atrophie rénale s'accroissent et ce sont ces cas qui se terminent par l'urémie (dans de tels cas d'insuffisance rénale, les troubles de l'élimination favorisent le dépôt de cystine dans les tissus).

Tout comme les autres organes, les dépôts de cystine sont localisés sur le tissu de soutien rénal et non sur l'appareil secrétoire.

IV. — *Evolution.*

L'évolution de la cystinose est très variable. D'après Freudenberg le temps le plus court de survie est de cinq mois et la période la plus longue, de 24 ans et demi. Les causes de mort sont liées à la durée de la maladie. La mort au début de la maladie tient à une infection intercurante avec hyperpyrexie favorisée par le désordre du métabolisme de l'eau. L'insuffisance rénale et la mort par urémie croissent avec la durée de la maladie. C'est en effet la néphrite chronique ou subchronique qui règle la longueur de survie.

V. — *Pronostic.*

Dès lors, à l'inverse de celui de la Lithiase cystinique, le pronostic de la cystinose est sévère, à plus ou moins brève échéance.

Il ne semble pas qu'il en soit de même chez l'animal : Cox obtient en effet des cas de guérison spontanée de lésions rénales dans ses expériences sur les rats nourris de cysteine.

Devant le pronostic si différent entre ces deux manifestations, on émet l'hypothèse suivante pour expliquer la gravité de la cystinose :

Le rein infantile qui n'est pas « fonctionnellement mûr » trouve plus difficile d'éliminer la cystine qu'un rein bien formé chez les enfants plus vieux. C'est peut-être la raison des lésions rénales chez les enfants plus jeunes qui souffrent de cystinose alors que nous ne les trouvons pas chez les enfants plus âgés atteints de cystinurie. Dès lors, le rein infantile plus susceptible serait responsable du mauvais pronostic de la cystinose.

VI. — *Diagnostic.*

Diagnostic positif. — Dans les cas où l'on suspecte la cystinose en se basant sur l'histoire et la clinique, il existe deux façons de la confirmer in vivo : ce sont: les ponctions-biopsies et l'examen du sédiment urinaire.

a) *Les ponctions biopsie.* — Ponction de la moelle : On a des cristaux biréfringents qui donnent une réaction positive au test au soufre avec une solution alcaline d'acétate de plomb. Ou bien, après avoir prélevé la moelle et l'avoir séchée à l'alcool, on peut se servir du test de Wollaston : l'addition de ClH fort fera changer les cristaux hexagonaux en longues aiguilles groupées en fagots.

Examen de la cornée à la lampe à fente et biopsie de la conjonctive : cette technique a établi la présence de cystine dans l'œil.

Ponction biopsie de la rate : elle révèle la présence de cystine, mais ce procédé est difficile car la rate n'est pas augmentée de volume dans la cystinose.

b) *Le sédiment urinaire.* — La cystine est rarement décelée par cet examen ou par acidification de l'urine avec l'acide acétique. Il est mieux de commencer par réduire le volume du prélèvement total urinaire des 24 heures, dans un bain-marie :on pratique l'une des réactions indiquées plus haut. Ou alors, selon Brand, la cystine peut se trouver dans l'urine sous la forme de prothiocysteine, thiosubtilisée. Pour convertir ces substences en cystine avant de procéder au test de cystine, il faut employer le procédé suivant.

1° Acidifier le prélèvement urinaire au point indicateur du rouge congo.

2° Mélanger avec du ClFe et laisser pénétrer l'air durant 8 heures ;

3° Ajouter NH3 et filtrer sur charbon jusqu'à disparition de toute la couleur ;

4° Acidifier le filtrat à pH 4, 5 et mettre de côté pour cristalliser.

Diagnostic différentiel. — Il arrive que la cirrhose hépathique présente une certaine quantité de glycosurie avec excrétion d'acides aminée. Mais l'hépatomégalie et les troubles des fonctions hépathiques manquent à la cystinose.

On peut penser au début au diabète insipide. On le différenciera par l'épreuve thérapeutique avec le lobe postérieur d'hypophyse qui n'a pas d'effet sur la polyurie.

Le diabète sucré est facile à différencier, car la glycemie a jeun est basse dans la cystinose. De plus, il n'y a pas de corps cétoniques dans les urines d'un enfant atteint de cystinose.

La cystinurie et la lithiase cystinique doivent être différenciés de la cystinose par les moyens de diagnostic cités plus haut.

En conclusion.

Les images cliniques de la cystinose et du syndrome de Toni-Debré Fanconi sont identiques, mais il semble y avoir des cas où l'on ne trouve ni l'excrétion de cystine ni sa présence dans les tissus. La question se pose de savoir s'il ne s'agit pas de cas où l'étiologie serait différente. Toutefois, il paraît logique de grouper la cystinose dans le vaste groupe des polycories à côté des glycogenoses et des steatoses.

CHAPITRE IV

PHYSIO-PATHOLOGIE DE LA CYSTINURIE ET DE LA CYSTINOSE

Deux gros problèmes physio-pathologiques se posent en présence de Cystinose et de Cystinurie :

— En premier lieu, le désordre métabolique.

— En second lieu, sa forme particulière prise chez l'enfant.

1° *Le désordre métabolique.*

Il ressort des travaux de Brand, que la cystine excrétée dans les urines n'est pas la cystine ingérée dans les aliments. Le patient avec cystinurie est capable d'oxyder le soufre en sulfates, autrement dit, la cystine ingérée serait décomposée et n'apparaîtrait pas comme cystine dans les urines. Mais, quand on ajoute la Méthionine et la cystéine à la diète de tels patients, la cystinurie augmente sous la forme « d'extra cystine » urinaire.

Ross et Won ont montré que l'organisme est capable de former de la cystine à partir de la méthionine. Dès lors, la cystine ne peut être considérée comme un acide aminé essentiel à la vie, elle résulte du catabolisme de la méthionine dans l'organisme ; cette transformation se réalise dans le foie, pense-t-on.

Dans la cystinurie ,l'erreur innée du métabolisme affecte l'utilisation de la cystéine, de sorte que celle-ci n'est pas décomposée en sulfates, mais emprunte la voie dérivée et s'oxyde en cystine. Selon le schéma décrit plus haut : Cystéine —— Cystine.

Les expériences sur l'animal ont démontré que les lésions rénales ressemblant à la glomérulo-néphrite se développent

chez le jeune animal nourri avec de la cystine et de la cystéine. En outre, la consommation de quantité excessive de protéines riches en cystine comme la lactalbumine peut aussi causer des lésions rénales, mais on trouve aussi des dépôts de cystine dans les organes d'animaux auxquels on a simplement injecté des acides aminés sans qu'ils en aient ingéré.

On pourrait alors interpréter le complexe des symptômes de la cystinose comme un désordre de la fonction rénale dû au dépôt de cystine dans le parenchyme rénal. En faveur de cette interprétation, il faudrait que les dépôts de cystine soient liés à un trouble de l'élimination. Cependant, à la lumière des observations, on ne peut conclure que la cystine soit déposée dans les organes parce que la cystine et la cystéine ne sont pas excrétées à la suite d'une lésion rénale. Cela peut être observé dans les stades tardifs de la cystinose seulement.

Il n'y a pas eu de changement anatomique dans les reins dans les cas de maladie de courte durée accompagnée d'autopsie : cliniquement, on trouvait de l'albumine et des cylindres dans l'urine, mais cette albuminurie et cette cylindrurie peuvent s'expliquer par l'infection. Le foie et la rate étaient chargés de cystine, mais pas les reins. En contraste, le patient de Russel et Barrie, qui mourut à 13 ans, présentait des lésions de sclérose rénale, mais pas un organe ne présentait de dépôts de cystine.

Si nous considérons le problème fondamental de la cystinose, il ressort que les lésions rénales sont d'importance secondaire. Il y a évidemment un désordre général et étendu de la décomposition de la systéine, et il en résulte qu'il y a beaucoup plus de cystine dans les tissus qu'il ne peut en être dissous et par suite éliminé. Quand le rein est endommagé, cette tendance est naturellement aggravée. Il semble que la cystine se forme là où on découvre des dépôts de cystine. En effet, on n'a jamais trouvé de cystine dans les vaisseaux sanguins, mais on en a trouvé dans la cornée, tissu dépourvu de vaisseaux sanguins. Dès lors, bien que nous ne connaissions pas les précurseurs chimiques de la cystine qui précèdent son dépôt dans les tissus, il semble qu'ils existent. D'ailleurs, cer-

tains ont pensé que ces précurseurs chimiques sont aussi néphrotoxiques que la cystine elle-même. La preuve en est que la cystine n'est pas déposée dans l'appareil sécrétoire, mais dans les tissus de soutien du rein avec des dommages sérieux pour les glomérules et les tubules. Les expériences sur les animaux ont démontré que la néphrite due à la cystine, peut être produite sans dépôts de cystine dans les reins.

L'existence de composés inconnus contenant du soufre semble indiquée par les expériences de Brand avec des patients cystinuriques : il a démontré que l'administration de méthionine à ces patients entraînait non seulement une augmentation de l'extra cystine urinaire, mais aussi que la fraction de soufre neutre indéterminée avait augmenté (15 %).

En bref, nous ne connaissons pas encore le processus métabolique qui conduit à la cystinose et à la cystinurie. La seule certitude que nous ayons est que ce processus est lié à la décomposition de la cystéine et qu'il existe un trouble d'oxydo-réduction mal connu.

2°. — *La forme particulière prise chez l'enfant :*

De nombreuses questions surgissent inévitablement en présence d'un enfant atteint de cystinose.

a) *Pourquoi ont-ils une si faible résistance à l'infection et de l'instabilité thermique ?*

Il ne semble pas qu'il y ait là une raison biochimique : pourtant certains ont imaginé que le déficit en sulfates jouerait un rôle. D'autres ont affirmé que le désordre dans la formation de glutathion serait responsable ; une bien meilleure explication nous est offerte par la surcharge de tout le système reticulo-endothélial en cystine insoluble. Celle-ci mènerait à un dommage fonctionnel et à la destruction des cellules. Comme le système reticulo-endothélial est le centre de la défense contre l'infection, l'organisme est évidemment en danger constant lorsque ce système est endommagé. Ceci peut être l'explication des morts précoces quand la cystinose est compliquée d'infection aiguë. Il s'agit là de quelque chose comparable à la maladie de Niemann-Pick dans laquelle les

malades sont fièvreux et n'offrent aucune résistance à l'infection intercurrente.

b) *La tendance à la glycosurie dans la Cystinose.*

Bien que dans la plupart des cas cette tendance à la glycosurie demeure insignifiante, il s'agit là d'un autre fait difficile à expliquer. Différents processus ont été impliqués.

Dans le cas I de Lignac et dans le cas I d'Hottinger, il s'agissait de lactosurie. Celle-ci peut être attribuée à une lésion intestinale par la cystinose ; cela conduisait à des désordres dans le métabolisme et la résorption du lactose ; et ainsi à la lactosurie alimentaire. On a trouvé en effet des dépôts de cystine dans la tunique propre de la muqueuse intestinale.

Dans le nanisme glycosurique néphritique, ou syndrome de Toni-Fanconi, dont plusieurs cas se rattachent à la cystinose, on a impliqué un effet toxique du glucose. Bersing pense que la Cystine-cystéine affecte le métabolisme des hydrates de carbone en inactivant l'insuline.

Bref, la nature de la glycolabilité et de la glycosurie rénale dans la Cystinose n'est pas encore éclaircie.

c) *Problème du rachitisme incurable.*

Le mécanisme exact de la prédisposition au rachitisme incurable présenté par les patients atteints de Cystinose est encore inconnu. Peut-être la tendance à l'acidose que l'on dit exister dans la cystinose joue-t-elle un rôle ? Il y a spécialement un problème des stades précoces de cystinose parce que les stades tardifs sont dominés par une néphrite chronique ou par insuffisance rénale plus ou moins prononcée dans laquelle l'acidose est habituellement présente. Dès lors, la découverte de l'acidose dans les dernières phases de la maladie n'apporte aucune preuve car on n'est pas en présence de rachitisme mais d'ostéodystrophie rénale. De tels changements peuvent se voir dans n'importe quelle néphrite et pas nécessairement chez l'enfant. Des résultats valables peuvent être obtenus par une étude de l'équilibre acide-base dans les stades précoces de la maladie. Jusqu'ici on n'a pu obtenir de résul-

tats que dans un seul cas précoce, et ce n'est pas suffisant pour affirmer la présence d'acidose dans le stade de début de la maladie.

d) *Le problème de l'amino-acidurie surajoutée.*

Un problème moins difficile est posé par la question du retard de croissance et de la dystrophie prononcée des stades tardifs. L'utilisation d'un acide aminé essentiel à la vie comme la méthionine est compromise et on ne peut attendre une croissance normale. D'autres ont émis une théorie selon laquelle non seulement le métabolisme des acides aminés soufrés est en faute dans la cystinose, mais encore qu'il existe un désordre général de décomposition de tous les acides aminés. Quelques observations de Lignac semblent appuyer une théorie, et, récemment, Fanconi suggérait le terme de Diabète aminé.

A l'appui de cette dernière conception, nous trouvons la découverte de diamines dans l'urine de patients cystinuriques (Baumann). Les diamines trouvées dans l'urine sont la putressine et la cadaverine et l'isomère de cette dernière, la saprine. Il a été prouvé que la diaminurie et la cystinurie sont dues à un désordre semblable dans le métabolisme des protides qui se différencie à un moment donné. Plusieurs patients excrètent de la cystine, mais pas de diamines ; cependant on ne connaît aucun cas dans lequel la diaminurie était présente sans cystinurie. Selon Neuberg, la diaminurie chronique accompagnant la cystinurie n'est pas nocive tout comme la cystinurie. Cependant aucune diamine ne peut être trouvée dans l'urine des enfants atteints de cystinose. Et ainsi on ne peut parler à leur sujet de Diabète aminé.

En matière de conclusion, nous empruntons à Freudenberg le tableau suivant qui énumère les stades par lesquels passent la Cystinose et peut-être le désordre métabolique des autres amino-acides

Lente infiltration du système réticulo-endothélial par la Cystine.	Tendance accrue au rachitisme avec développement d'ostéodystrophie rénale.	Lésion rénale glomerulo nephrite
Défense diminuée contre l'infection. Métabolisme de l'eau lésé.		Néphrite interstitielle.
Mort par maladies infectieuses avec hyperpyrexie, phase précoce de Cystinose.		Atrophie des reins et insuffisance rénale.
		Urémie, dernière phase de Cystinose

CHAPITRE V

TRAITEMENT

Il faut avouer que le traitement de cette maladie congénitale et familiale reste encore assez vague et peu concluant. Nous envisagerons dans les deux chapitres suivants, d'une part, le traitement de la Cystinurie et de la Cystinose, d'autre part, celui de la Lithiase.

I. — *Cystinurie et Cystinose.*

Depuis que l'on a constaté que la Cystinose était soluble dans les alcalins, tous les auteurs en ont préconisé l'emploi. Parmi les alcalins, le plus préconisé est le bicarbonate de soude. Il doit être donné sans arrêt et longtemps, sinon toujours, sous peine de voir réapparaître la Cystine dans les urines. Il aurait moins un rôle de solvant qu'un rôle transformateur de la Cystine en un composé soufré neutre. Il n'influencerait pas par conséquent l'excrétion de cystine, mais n'aurait-il pas une action préventive contre les calculs ?

Terroine aurait préconisé non plus la dissolution, mais l'oxyréduction de la cystine et des injections intra-veineuses de bleu de méthylène à 1 % ; cette thérapeutique vise à permettre l'oxydation normale de la cystéine en sulfates.

Les résultats des travaux de Du Vignaud ont conduit vers une autre suggestion ; ce serait l'administration de Choline pour augmenter l'utilisation de méthionine, qui, on le sait, donne naissance à l'acide taurocholique excrété par la bile.

L'addition des levures riches en complexe vitaminique B, ou d'une préparation chimique de cette vitamine est aussi recommandée.

Régime. — Certains recommandent une diète riche en bases tels que les fruits et légumes. On pourra ajouter à un

tel régime le traitemen talcalin. Beyer préconise chez un enfant 200 grs d'eau de Vichy par jour, et sa Cystinurie aurait ainsi disparu. Une telle diète aiderait l'excrétion de cystine en créant un pH urinaire élevé, et en augmentant ainsi la solubilité.

Pour Robson, l'importance du traitement se rattache à une limitation des protéines. Un régime élevé en protéines accroît beaucoup la quantité de cystine alors qu'un régime faible la diminue. Toutefois, l'enfant a besoin de protides qui jouent, on le sait, un rôle plastique dans la croissance. Aussi on a préconisé une diète sans protides, riches en cystine.

Bref, ce traitement médical, s'il paraît satisfaisant dans les cas de cystinurie, n'a jamais été couronné de succès dans la cystinose.

I. — *Cystinurie et Cystinose.*

Le même traitement que pour toutes les Lithiases s'impose. Il faut viser avant tout à supprimer précocement le foyer d'infection.

a) Localement par extraction du ou des calculs ; dans le cas de lithiase vésicale, la lithotritie est le procédé de choix ou la cystostomie, s'il s'agit d'un gros calcul.

Dans le cas de calcul rénal, il faut viser avant tout à une intervention conservatrice par suite de la récidive fréquente de tous les calculs. Il faudra donc rejeter, à moins qu'on ait la main forcée, la nephrectomie, au bénéfice de la néphrotomie et surtout de la pyelotomie, lorsque cette dernière est praticable.

b) A distance, il faudra établir un drainage libre du trajet urinaire. Les auteurs américains préconisent pour éviter les récidives, le cathétérisme urétéral répété, et l'irrigation du bassinet avec du bicarbonate de soude à 1 %. Ils sont arrivés à préconiser ce seul traitement médical pour désintégrer les calculs dans les voies urinaires.

Il nous semble cependant que la Lithiase appartient à la chirurgie conservatrice, en raison des risques de bilatéralité et de récidives.

CHAPITRE VI

OBSERVATIONS

Observation 1.

L'enfant G. L., âgée de 16 mois, est admise d'urgence, le 20 juillet 1950, dans le service de Clinique Médicale Infantile du Professeur Fontan, pour les phénomènes d'anurie.

Antécédents. — Depuis l'âge de 3 mois, polydipsie et anorexie, depuis 4 jours, vomissements et oligurie de l'ordre de 30 cc. d'urine par 24 heures.

Examen. — Le 29 juillet, enfant hypotrophique (7 kilos à 16 mois), sans signe de rachitisme. Œdème de la face, température à 38°, autres examens négatifs ; dans les urines, on trouve des hématies, de nombreux leucocytes, pas de cylindres, pas de germes. Les Docteurs Verger et Dupuy pensent à une néphrite hématurique et instituent le traitement classique.

Le 30 juillet, mêmes vomissements, anurie complète.

Le 31 juillet, même état, échec de l'infiltration novocaïnique bilatérale des pédicules rénaux, du sérum glucosé hypertonique 10 cc., de la novocaïne à 1 % intraveineuse 5 cc.

Le 1er août, même état, diarrhée, urée sanguine 2 gr. numération globulaire, hematies 3.500.000, leucocytes 10.000. Appelé auprès de la malade, le Docteur Duvergey demande une radiographie simple de l'arbre urinaire. Elle montre : à droite, 2 calculs opaques, l'un en dedans, du volume d'un noyau de datte à grand axe vertical se projetant au niveau de L3 ; l'autre en dehors transversal.

à gauche, 2 calculs de mêmes dimensions, l'un en dedans, entre L1 et L2 et l'autre très en dehors.

Intervention d'urgence, le 1er août, à 17 heures, du côté droit. Pyélotomie avec extraction du premier calcul. Le second se trouve bloqué dans le calice inférieur et est enlevé par une petite néphrotomie complémentaire. On en profite pour passer par cette incision une sonde de néphrostomie.

Suites opératoires : elles sont simples, réhydratation massive par voie rectale et sous-cutanée, la diurèse reprend le soir même.

Le 2 août : amélioration de l'état général et de la diurèse.

Le 3 août : l'enfant urine par les voies naturelles, 500 cc, avec une concentration uréique de 10 gr. par litre, il existe dans les urines des cristaux de cystine.

Le 6 août : 5 jours après l'opération, l'enfant s'alimente, l'urée est à 0,20.

Le 10 août : la sonde de néphrostomie est enlevée, la plaie se referme en 24 heures.

Une radiographie de contrôle montre à droite un petit calcul pelvien et à gauche, la présence de deux calculs qui se touchent.

L'enfant quitte le service le lendemain, l'intervention sur le rein gauche étant remise à plus tard.

Etude des Calculs.

Macroscopiquement, calcul en noyau de datte, jaunâtre, d'aspect cireux, de surface lisse. Analyse chimique (Professeur Vitte) cystine pure 100 %.

Examen microscopique : Cristaux hexagonaux plats, isolés ou groupés en amas de cystine. Recherche positive du radical soufré S. H. précipité noir de sulfure de plomb et rouge de nitroprussiate de sodium.

Nouvelle hospitalisation le 23 novembre 1950. — L'enfant a engraissé de 500 grs en 4 mois. L'état général est satisfaisant. Urée sanguine 0,18 : P.S.P. 46 %. Urines : albumine 0,06, pus et enterocoques :; présence de cystine ; pH acide.

Radiographie. — Le 30 novembre 1950, pyélotomie gauche, extraction facile du calcul. Biopsie du rein. L'uretère est suivi, grâce à la souplesse des tissus, jusqu'au niveau de sa portion pelvienne, mais le calcul que l'on pensait faire remonter, n'est pas senti.

Nouvelle incision iliaque, l'uretère est volumineux, le calcul se trouve très bas juste au-dessus de la portion intramurale de l'uretère. urétérotomie simple sur le calcul, fermeture des deux plaies sur drain.

Suites opératoires simples, les urines ont repris aussitôt leur cours normal.

Radiographie de contrôle, absence d'images calculeuses. Les calculs enlevés sont en tout point analogues à ceux du côté droit.

Cette observation nous amène à quelques commentaires :

a) Au point de vue clinique, l'anurie chez le nourrisson ou l'enfant du premier âge est exceptionnelle. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une anurie secrétoire et le diagnostic auquel on pense est, comme ici, celui de néphrite hématurique. Cependant,

les règles qui président à l'examen d'un adulte anurique doivent être appliquées chez l'enfant. La radiographie s'impose quelque soit l'âge de l'anurique.

b) Au point de vue anatomo-pathologique, l'examen de la biopsie rénale pratiquée par M. Léger, révèle : « un peu d'inégalité de volume des glomerules et quelques ectasies des tubes excréteurs et secréteurs avec présence de cylindres amorphes, probablement amas de cystine et, parfois, hématies. On observe un léger renforcement du stroma en certains points par multiplication des cellules conjonctives plutôt que par fibrose. Certains tubes contournés sont altérés, présentant des dégénérescences cellulaires éparses, ailleurs on note un fin lineament de sclérose. En somme, on peut parler de néphrite interstitielle au début. »

c) Au point de vue physio-pathologique, à cet âge, la lithiase est rarissime ; c'est pourquoi nous avons recherché la cystinose. Les examens de la moelle osseuse et des milieux transparents de l'œil n'ont pas révélé de cristaux de cystine. Donc, notre enfant se comporte comme un pur cystinurique, chose surprenante pour son âge. Toutefois sa croissance reste stationnaire, mais il ne présente pas de dystrophie ni de rachitisme. M. Freudenberg, interrogé, nous répond que la néphrite interstitielle au début passera à l'état de néphrite subchronique et entraînera secondairement la cystinose avec urémie terminale.

Observation 2.

Obligeamment communiquée par les docteur Dax et Servantie.

A... Gérard est âgé de 3 ans et demi. Il est né à terme, a été nourri au sein le premier mois, puis au lait de vache. Il a eu ses premières dents à 6 mois, il a fait ses premiers pas à un an. Il est le troisième enfant d'une famille de quatre.

Son histoire clinique remonte à deux ans. L'enfant, âgé de un an et demi, se plaignait de sa verge par intermittences tous les deux à trois mois ; par ailleurs, il ressentait en urinant des douleurs à type de brûlures, et à ces occasions, le meat urinaire était très rouge. Les urines émises alors dégageaient une odeur nauséabonde d'H_2S. Ces crises duraient huit à dix jours puis disparaissaient. Plusieurs médecins consultés pensaient à une infection chronique du meat urinaire.

A l'âge de trois ans et demi, les douleurs s'intensifient, siègent alors au périnée et dans la région hypogastrique, tiennent constamment l'enfant plié en deux et le font se rouler par terre, tellement elles sont violentes. Les urines se raréfient et les mictions toujours douloureuses, ramènent une urine sale, sans hématurie. Après deux jours de ces douleurs intenables, le Docteur Dax, con-

sulté, découvre l'existence d'un calcul vésical : l'introduction dans la vessie d'une sonde de fin calibre donne la sensation d'un contact dur, de plus, la radiographie révèle un calcul très volumineux remplissant à moitié le pelvis. Une cystostomie d'urgence retire un calcul de 50 grs constitué de cystine pure avec, en superficie, une fine pellicule calcaire. (Docteur Servantie).

Les suites ont été normales. Depuis lors, l'enfant se porte bien, il n'a aucun signe de cystinose, mais les urines contiennent toujours des cristaux de cystine.

Exploration rénale. — Le dosage d'urée sanguine, chez cet enfant, est de 0,40 gr. La P. S. P. est de 50 %. Le pH est à 6. Il n'y a pas d'albumine ni de sucre. Il existe donc une légère altération rénale comme dans l'observation I.

Diffusion des dépôts cystiniques. — Il n'y a pas de gros foie ni de grosse rate. La ponction de moelle ne montre pas de cristaux hexagonaux de cystine. L'examen du fond d'œil est négatif.

Enquête familiale. — Aucune consanguinité du père et de la mère. Cette dernière a eu une pyelonephrite à chacune de ses grossesses. La recherche de la cystine est négative chez tous les deux. Les grands parents paternels ou maternels n'ont rien de particulier.

Les autres enfants. — A... Raymonde, âgée de 10 ans et demi, est la deuxième enfant de cette famille de quatre enfants.

Née à terme, elle a eu ses premières dents à 6 mois et fait ses premiers pas à un an. Elle a toujours été bien portante et n'a jamais présenté de rachitisme. Quand nous l'examinons, elle pèse 34 kgs et mesure 141 cms.

Une analyse d'urine systématique a révélé à trois reprises une albuminurie à 0,45 frs avec un pH à 5,4, sans cylindres rénaux. Il ne s'agit pas d'albuminurie orthostatique car elle a été découverte aussi sur un échantillon nocturne. Il n'a pas été décelé de cystinurie.

Les lames de ponction sternale, examinées par M. Freudenberg mettent en évidence « un conglomérat de cristaux hexagonaux qui, à la lumière polarisée, présente le phénomène de birefraction, ce qui est un argument de plus en faveur des cristaux de cystine ».

Des lors, cette enfant présente une cystinose fruste sans signes cliniques ni signes ophtalmologiques, mais seulement une légère albuminurie.

Observation 3.

Un cas de cystinose révélé par une lithiase urinaire par MM. Machas, Lamotte-Barillon (Soc. Méd. Hôp. Paris, mai 1948).

J..., jeune Egyption de 18 ans, souffre, en avril 1946, de crises douloureuses lombaires droite ; les douleurs se propagent dans le membre inférieur du même côté. Les paroxysmes se répètent pendant 12 jours ; la température atteint occasionnellement 38°, mais revient rapidement à la normale. Lors de ces crises, les mictions sont très douloureuses ; pendant 24 heures, les urines sont rouges. Dix calculs du volume d'un pois sont éliminés. Puis, tout rentre dans l'ordre, les urines s'éclaircissent, les douleurs disparaissent, le malade reprend sa vie normale.

Durant les 18 mois qui suivent, le malade souffre de 5 à 6 crises comparables, siégeant tantôt à droite, tantôt à gauche ; elles sont moins intenses ne se prolongeant que deux à trois jours. Leur apparition est favorisée par la fatigue, un effort physique inaccoutumé. Des calculs sont parfois éliminés sans manifestations douloureuses concomitantes. Le malade rejette ainsi une soixantaine de calculs.

La pyelographie montre un rein gauche hypoplasique dont le bassinet et les calices renferment de nombreux calculs opaques; il existe une dilatation hydronephrotique du calice supérieur droit. Aucune anomalie n'est visible dans les voies excrétrices droites.

Les analyses du sédiment urinaire montrent des traces d'albumine, quelques hématies et, surtout, des cristaux de cystine très abondants, offrant leur aspect typique : tablettes hexagonales incolores.

L'étude d'un des calculs éliminés révèle en surface une couche très mince de substance organique mêlée de sels calcaires, l'intérieur de la concrétion est constitué de cristaux de cystine pure. Le diagnostic de Lithiase cystinique était indiscutable ; une enquête plus complète a été conduite.

Enquête familiale. — Les parents de ce jeune homme sont cousins germains. La consanguinité des parents est souvent relevée. Le frère cadet du malade élimine aussi des cristaux de cystine. Son père, décédé, souffrait de diabète.

Exploration fonctionnelle rénale. — Les épreuves révèlent une déficience des fonctions rénales : urée sanguine 0,45 gr. ; P.S.P., 51 %.

Diffusion du dépôt cystinique. — Nous avons recherché les indices cliniques d'une surcharge extra-urinaire : le foie et la

rate ne paraissent pas augmentés de volume. Les tests d'exploration hépatique donnent les résultats suivants :

Cholesterol sanguin 2,66 gr. Cholémie, 53 mmgr. Cholalémie, 32 mmgr. Le taux élevé de la cholalémie illustre sans doute les rapports qui unissent par l'intermédiaire de la taurine les acides aminés soufrés et les sels biliaires. Cependant rien ne nous permet de penser à une surcharge cystinique hépatosplénique.

Il existe chez notre malade un syndrome d'infantilisme ; pour une taille de 1 m. 75, ce jeune homme de 18 ans pèse 80 kgs (90 un an auparavant). La morphologie est féminoïde, la pilosité très réduite, les organes génitaux externes graciles, les testicules petits et d'une sensibilité réduite. Faut-il penser à une atteinte glandulaire par la cystine et rapprocher cet ensembler endocrinien de celui qui s'observe au cours d'autres surcharges pathologiques, du diabète bronzé, par exemple ?

L'examen oculaire apporte la preuve de la diffusion du dépôt de cystine. L'examen à la lampe à fente ne montre rien d'anormal dans la cornée, la conjonctive, l'humeur aqueuse et le cristallin. Dans le vitré, et, en particulier, dans sa portion centrale, on voit un grand nombre de petits points blancs jaunâtre, un peu brillants, ayant l'aspect de cristaux de cystine. Le fond d'œil est normal.

Syndromes associés.

La cystinose étant prouvée, il importait de chercher les troubles qui lui sont souvent associés : rachitisme et anomalie du métabolisme glucidique. Dans sa première enfance, le malade souffrit d'un rachitisme sévère qui fut soigné de façon assidue et ne s'améliora que lentement. Lors de l'examen on ne put mettre en évidence de stigmates cliniques radiologiques ou biologiques. La glycémie à jeun se tient au voisinage des chiffres normaux 0,78 ; 0,96 gr. Les analyses répétées ne découvrirent pas de glycosurie.

Essais thérapeutiques.

Sur la suggestion du Professeur Terroine, nous avons entrepris des séries d'injections intra-veineuses de bleu de méthylène à 1 %. Ce malade en raison de son élimination cystinique présentait une prépondérance du soufre organique urinaire avec élévation du quotient soufre organique-soufre total. Après les injections, les taux tendent à revenir à des moyennes plus normales. Normalement, le soufre organique (dit incomplètement oxydé) est de 15 à 25 % du soufre total. Notre malade, avant traitement, avait 41 % du soufre total. Après 12 injections intra-veineuses, il avait 24 % du soufre total.

CONCLUSIONS

I. — La cystine est un acide aminé soufré qui se trouve normalement en petite quantité dans l'urine.

II. — Elle peut apparaître en grande quantité dans l'urine et créer ce nouvel état qui est la cystinurie, et aussi parfois, la lithiase cystinique.

III. — L'intérêt de cette affection réside dans son allure congénitale. Il s'agit d'un trouble dans l'oxydo-réduction de la cystéine qui au lieu de s'éliminer sous forme de sulfates est rejetée au stade de cystine. Il réside aussi dans son caractère héréditaire (hérédité recessive) d'où la nécessité d'une analyse soigneuse d'urine (réaction de Brand et Deniges) de tous les membres d'une famille quand la cytinurie a été dépistée chez l'un d'eux.

IV. — Il existe une forme beaucoup plus diffuse de précipitation cystinique appelée cystinose. On assemble sous ce vocable une antité clinique : atteinte rénale, retard de croissance, rachitisme et dépôt crisallin de cystine dans les tissus, en particulier le système réticulo-endothélial hépato-splénique. D'où l'intérêt de multiplier les enquêtes chez tout cystinurique jeune, et auprès des membres de sa famille, surtout les enfants en bas âge : examen oculaire, ponction sternale, ponction biopsie de la rate si possible. (Observation II).

V. — Il est exceptionnel de trouver mention de l'association de cystinose et de cystinurie, puisque on ne relève que trois cas dans la littérature (Lignac et Kauffmann). Malgré cette rareté, l'exemple de l'observation III montre qu'il est imposible d'accepter une opposition souvent avancée entre excrétion urinaire et dépôts tissulaires. Les deux manifestations sont deux degrés d'une même perturbation métabolique.

VI. — Le traitement, en cas de cystinurie et de cystinose

requiert une médication alcaline et un régime. En cas de lithiase, il demeure chirurgical. Il serait souhaitable de pouvoir créer chez ces malades les conditions de l'action enzymatique réclamée par l'oxydation de la cysteine : Terroine a suggéré l'essai, comme agent oxydo-réducteur, du bleu de méthylène.

VII. — Bien que rares, ces maladies métaboliques offrent un gros intérêt car elles peuvent éclairer certains chaînons des échanges biologiques. L'enfance offre à leur étude le terrain le plus propice car leur expression est alors la plus pure. Dans le vaste groupe des polycories ou surcharge congénitale, à côté des glycogénoses et des stéatoses, se situent des syndromes plus complexes tels l'entité, connue sous le nom de syndrome de Debré - Toni - Fanconni et la cystinose qui se rapprochent par bien des points.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pour le Doyen :
L'Assesseur,
L. CHELLE.

Vu :
Bon à imprimer.
Le Président,
A. FONTAN.

Vu et permis d'imprimer.
Bordeaux, le 14 Juin 1951.
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

Abderhalden, E : Familiare Cystindiathèse ; Ztschr. F. Physiol. Chem. 387.557. 1903.

Abderhalden E and Schittenhelm, A. Ausscheidung von Tyrossin und Leucin in einem Falle von Cystinurie. Ztschr. f. physiol. Che. 43.468. 1095.

Baumann, E. and von Udransky : Jeber das Vorkommen von Diaminen, sogenanten Ptomainen bei Cystinurie. Ztschr. F. physio Chem. 13.562. 1889.

Benoit, W : Calcinosis universalis. Beitr z path Anat u z allg Path 94.611. 1935.

Bersin T : Die Bedeutung des Thiol-disulfite-systems fur die aktivitat biochemister Wirkstoffe Stibungsber d Gesellsch z Beforderung d, ges Naturwissensch, Marburg, 71.57. 1936.

Beumer, H. Ueber die Cystin krankheit. Monatsch, f, Kinderh, 68.251. 1937.

Beumer, Hand Uckel R : Ueber die Nephropatishe Wirkung von cystin und Cystein. Klin, Wchnchr 16.78. 1937.

Beumer H and Wepler W : Jeber die Cystinkrakheit der ersten Lebenszeit Klin Wchnshr. 16.8. 1937.

Block R. J. and Bolling D : The aminoacid Composition of protein and Foods, Spingfield, 111, Thomas 1945.

Brand E and Cahill G ; F ; Cystinuria. The Métabolism of serin. J. Biol. Che. 109.545. 1935.

Brand E. Cahil, G. F. and Harriss M : Cystinuria, The metabolism of cystine, cysteine methionine and glutathion. J. Biol Chem. 109.69. 1935.

Burki E : Ueber Augenveran-derungen bei der Cystinkrankheit. Ann paedi. 156.324. 1941.

Chandler J. P. Du Vigneaud V. Moyer A W and Keppel D. M. : The effect of choline on the ability of homomystine to replace methionine in the diet J. Biol. Chem. 131.57. 1939.

Cox G. P. Smythe C. V. and Fishback C.F. : The nephropathogenic action of cystin J. Biol. Chem. 82.95. 1929.

Curtis A C and Newburg LH The nephrotoxic action of ingested cystine J. Cl. Investigation 2.611. 1926.

Debré : Le syndrome de diabète rénal, Paris Doin. 1947.

Duncan, C. G. ed Diseases of métabolism pp. 126. 134. Philadelphia Saunders. 1947.

Du Vigneaud V., Chandler, J. P. Cohn M and Brown G. B. The transfer of the methil-groupe from méthionine to choline. J. Biol. Chem. 134.787. 1940.

Esser M : Zur diagnose der Cystinkrankheit. Ann Paediatr 156.344. 1941.

Fanconi G : Weitere Beitrage zur Cystinkrankheit (der Amindiabètes). Helvetica Paediatr. Acta 1.183. 1946.

Freudenberg E : Knocheanalyse eines Falles von Cystinkrankheit Ann paediat. 156.324. 1941 et Advances in Pediatrie. 1950.

Gaskell J. F. : A. méthod of estimation cystine in urine J. Physiol. 36.142. 1907.

Guggenheim M Die biogenem amine, Basel Karger 1941.

Hanhart E : Erb pathologie des Stoffwechsels, In : Handbuch der Erbiologie des Menshen, Vol. IV p. 791 Berlin Springer. 1940.

Hickmens and Smallwood : A. study of cystinuria. In two sisters. Biochem J. 29.357. 1935.

Hottinger A : Ueber Cystin-diathèse Ann paediatr 156.257. 1941.

Hottinger A : Zur cystin diathèse Ann paediat. 169. 277. 1947.

Kauffman E : Lehrbuch der spebiellen pathologischem Anatomie Vol. II, p. 1107. Berlin de Gruyter, 1922.

Lewis Brown and White : The influence of the ingestion of cystine cysteine and methionine on the excrétion of cystine in cystinuria. J. Biol. Chem. 114.171. 1936.

Lewis and Mac Ginty : The métabolism of sulfur. Cystine content of the hair and nails of cystinurics J. Biol. Chem. 110. 23. 1935.

Lewis and Frafer : The métabolism of sulfur. Cysteine as an intermediary product in the métabolism of cystine J. Biol. Chem. 65.187. 1925.

Lignac : Stoornis der cystine stoff Wisseling bij kinderen in verband miet dierproven. Nederl. tijdschr. V. Geneesk 68. 1987. 1924 ; 69.819. 1925.

Lignac : Nephrose en néphritis door cystine. Nederl tijdsr V. geneesk 69.2203. 1925.

Lignac Zystinbefunde bei einer bestimmten Kinderkrankheit. Verdhandl, d. deutsch path. Gesellsch 21.303. 1926.

Lignac Nierafwijkingen, gebrekkinge groei, rachitis, en stoornis der cystinestoffwisseling. NeNderl tijdshr v genneesk 81.1792. 1937.

Lignac : Ueber Erkrankungen (u. a. nephrose und nephritis) mit und durch. Zystinablagerungen in verschiedene Organe. Krankheisforschung. 2.43. 1926.

Lignac : A. syndrome consisting of affections of the kidney, stunted growth rickets and diturbed cystine métabolism. Am J. M. Sc 196. 542. 1938.

Lignac: Ueber storung des Cystinoffwechsels bei Kindern. Deutshes arch. f ; kin. Med 135.139. 1945.

Looser : Ein Fall von Cystinpecherung mit renalem Zwergwuchs nud rachitis. Ann paediat 163.251. 1944.

Lough Perlstein Heinen and Carter : Cystinurie. The métabolism of cystine cysteine, méthionine, homocystine, and S-carboxymethylcystine. J. Biol. Chem, 139.487. 1941.

Mc Cance : The Physiology of the kydney in infancy and its importance in pediatrics. Schweiz. med. Wchnschr. 76.857. 1946.

Mc Cune : Late rickets with glycosuria and organic acid icidosis (Fanconi type) Ar.J. Dis Child. 65.81. 1943.

Neuberg : Die selteneren Storungen im Eiweistofwechsel.

In Handbuch der Pathologie des Stofwechsels ed. by C. Von Noorden Vol. 11 P. 464. Hirsshwald 1907.

Nobecourt Cathala : Grand rachitisme hypotrophique et osteomalacique avec hépatosplenomegalie, glycosurie, albuminurie, hypophosphatémie et acidose. Arch med d'enf. 41.204. 1934.

Pach : Ueber die Cystein - Cystin - Stoffwechselstorung der ersten Lebenzeit und ihre Bebehung zu Zwergwuchs und renaler rachitis. Ztshr, f, Kinderh 62.1. 1940.

Rose and Wood : The synthésis of cystinosis in vivo, J. Biol. Chem. 141.381. 1941.

Rossle : Beitrage zur Frage der Speicherungskrankheiten. Verhand Geselsch Verdauungskr, 14.133. 1938.

Roulet : Das anatomishe Bild der Cystinkrankreit mit Zwergwushs. Ann Paediat 156.284. 1941.

Russel and Barrié : Storage of cystine in the système réticulo endothelial and its association with chronic néphritis and renal rickets. Lancet 2.399. 1936.

Van Creveld and Grumbaun Renal rickets and cystinuria Acta paediat 29.183. 1942.

Van der Zijl and Heslinga : Cystinurie en renale dwergroei gepaard med pyramid pyramidale en extrapyramidaleverschisjelen Nederl. tijdshr geneesk. 84.2120. 1940.

Waser : Patholog. Anatomie der Cystinspeicherungskrankheit anhand eines im Fruhstadium verstorbenem Kindes Helvet paediat acta 1.201. 1946.

Zittel and O'Dill : The détermination of cystine. The use of cuprous oxide for simultaneous reduction and précipitation of cystine as the cuprous mercaptide J. Biol Chemè 139. 753. 1941.